

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. April 2004 (01.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/027062 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12N 15/11,
A61K 38/00, C12Q 1/68

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2003/003028

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. September 2003 (12.09.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 42 319.9 12. September 2002 (12.09.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): AVONTEC GMBH [DE/DE]; Humboldtallee
23, 37073 Göttingen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CATTARUZZA,
Marco [DE/DE]; Försterweg 5, 37077 Göttingen (DE).
HECKER, Markus [DE/DE]; Henri-Dunant-Str. 44d,
37075 Göttingen (DE).

(74) Anwälte: BETTENHAUSEN, Berthold usw.; Dehmel &
Bettenhausen, Patentanwälte, Herzogspitalstr. 11, 80331
München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 12. August 2004

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: FUNCTIONAL CORRECTION OF THE <SP>-786</SP>C/T VARIANCE OF THE HUMAN <I>ENOS</I> GENE

(54) Bezeichnung: FUNKTIONELLE KORREKTUR DER -786 C/T-VARIANZ DES HUMANEN ENOS-GENS

(57) Abstract: The invention relates to decoy oligonucleotides having the nucleic acid sequence according to SEQ ID Nos. 1 to 34 and to their use as medicaments. The invention also relates to a method for diagnosing the ⁻⁷⁸⁶C/T variance in the *eNOS* gene.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Decoy-Oligonukleotide mit der Nukleinsäuresequenz gemäß SEQ ID NO:1 bis 34 sowie deren Verwendung als Arzneimittel. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Diagnose der -786C/T-Varianz im eNOS-Gen.

WO 2004/027062 A3

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWES

PCT

11 MAR 2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Hec-008 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 03/03028	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 12/09/2003	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 12/09/2002
Anmelder AVONTEC GMBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 7 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☒ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☒ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☒ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
1-3 (teilweise)

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-3 (teilweise)

Erfindung 1:

Decoy-Oligonukleotide mit einer Nukleinsäuresequenz gemäß SEQ ID Nos 1 oder 2. Besagte Oligonukleotide als Arzneimittel. Besagte Oligonukleotide zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention oder Therapie einer der in Anspruch 3 genannten Krankheiten.

2. Ansprüche: 1-3 (teilweise)

Erfindungen 2-17:

Wie Erfindung 1 sich jedoch jeweils auf die nächst folgenden zwei SEQ ID Nos. der SEQ ID Nos. 3-34 beziehend.

3. Ansprüche: 4-9 (vollständig)

Erfindung 18:

Verfahren zur Diagnose einer -786 C/T-Varianz im eNOS-Gen mittels RFLP- oder FRET-Analyse. Kit zur Durchführung besagter Verfahren.

4. Anspruch: 10 (teilweise)

Erfindung 19:

DNA-Oligonukleotid mit einer Nukleinsäuresequenz gemäss SEQ ID No. 35.

5. Anspruch: 10 (teilweise)

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Erfindungen 20-30:

Wie Erfindung 19 sich jedoch jeweils auf eine der SEQ ID
Nos. 36-40 bzw. 56-61 beziehend.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C12N15/11 A61K38/00 C12Q1/68

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C12Q C12N A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE, PAJ, WPI Data, EMBASE, EMBL

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	✓ MIYAMOTO YOSHIHIRO ET AL: "Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a -786TfwdarwC mutation associated with coronary spastic angina" HUMAN MOLECULAR GENETICS, Bd. 9, Nr. 18, 1. November 2000 (2000-11-01), Seiten 2629-2637, XP002268102 ISSN: 0964-6906 Seite 2635, linke Spalte, Absatz 5 Abbildung 1c	1
X	✓ WO 01/053537 A (MOSKOWITZ DAVID W ;DZGENES LLC (US)) 26. Juli 2001 (2001-07-26) Seite 27, Zeile 5 - Seite 40, Zeile 16 Beispiel 2 insbesondere: SEQ ID Nos. 3,4 und 9-12	1

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. Februar 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28. 04. 2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ulbrecht, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>✓ NAKAYAMA M ET AL: "T-786-C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm"</p> <p>CIRCULATION, AMERICAN HEART ASSOCIATION, DALLAS, TX, US, Bd. 99, 1999, Seiten 2684-2870, XP002207302 ISSN: 0009-7322 Seite 2865, rechte Spalte, Absatz 3 Tabelle 1</p>	1
A	<p>✓ CATTARUZZA M ET AL: "The -786C variant of the human endothelial nitric oxide synthase gene promoter is a risk factor for coronary heart disease"</p> <p>PFLUEGERS ARCHIV EUROPEAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, Bd. 443, Nr. Supplement 1, März 2002 (2002-03), Seite S255, XP009023498 81st Annual Joint Meeting of the Physiological Society, the Scandinavian Physiological Society and t;Tuebingen, Germany; March 15-19, 2002 ISSN: 0031-6768 das ganze Dokument</p>	1-3
A	<p>✓ DÖTSCH J ET AL: "Increase of endothelial nitric oxide synthase and endothelin-1 mRNA expression in human placenta during gestation."</p> <p>EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS, GYNECOLOGY, AND REPRODUCTIVE BIOLOGY. IRELAND AUG 2001, Bd. 97, Nr. 2, August 2001 (2001-08), Seiten 163-167, XP002268104 ISSN: 0301-2115 Seite 164, rechte Spalte, Absatz 5</p>	1-3
A	<p>✓ MARSDEN P A ET AL: "Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene"</p> <p>JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, Bd. 268, Nr. 23, 15. August 1993 (1993-08-15), Seiten 17478-17488, XP002207305 ISSN: 0021-9258 das ganze Dokument</p>	1-3

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

DE 03/03028

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0153537 A	26-07-2001	AU 3453801 A	31-07-2001
		WO 0153537 A2	26-07-2001
		US 2003170674 A1	11-09-2003
		US 2002132234 A1	19-09-2002
		AU 8075201 A	05-02-2002
		CA 2417407 A1	31-01-2002
		EP 1305446 A1	02-05-2003
		WO 0208467 A1	31-01-2002
<hr/>			